

**Aminoalkylindoles**

Patent Assignee: SANDOZ SA (SANO)

Priority Applications (no., kind, date): CH 196113672 A 19611123; CH 19624601 A 19620413

Patent Details

Patent Number	Kind	Lan	Pgs	Draw	Filing	Notes
CH 401974	A	DE				
IE 6200440	A	EN				
ZA 196204933	A	EN				

**Alerting Abstract FR A**

I Cpds. of the general formula :

R1 = H, lower alkyl; R2 and R3 = H, lower alkyl

II Acid addition salts of (I).

Treatment of asthma, blood circulation disorders, also as C.N.S. stimulants for treatment of neuroses, etc.

Potentiate adrenalin in isolated organs (guinea pig). C.N.S. stimulation in mouse, rabbit and cat.

Broncholytic action in cat and guinea pig. They inhibit MAO, and oppose the convulsive and depressant action of reserpine. Active at 1/100 lethal dose.

4-Cyanomethylindole is hydrogenated in presence of Raney Ni in ammoniacal methanol. The catalyst is filtered off, the filtrate is evap. to dryness and 4-(4'-aminoethyl)-indole is crystallised as its oxalate from a mixture of methanol and ether.

**Class Codes**

International Patent Classification

IPC	Class Level	Scope	Position	Status	Version Date
C07D-0209/08	A	I		R	20060101
C07D-0209/00	C	I		R	20060101

**ECLA:** C07D-209/08

File Segment: CPI

DWPI Class: B00

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D01; B12-C06; B12-D02; B12-D04; B12-E07; B12-G01; B12-K02

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE  
SERVICE  
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

# BREVET D'INVENTION

P.V. n° 916.111

N° 1.344.579

Classification internationale : A 61 k — C 07 d



Nouveaux dérivés de l'indole et leur préparation. (Invention : Albert HOFMANN et Franz TROXLER.)

Société dite : SANDOZ S. A. résidant en Suisse.

Demandé le 21 novembre 1962, à 14<sup>h</sup> 12<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 21 octobre 1963.

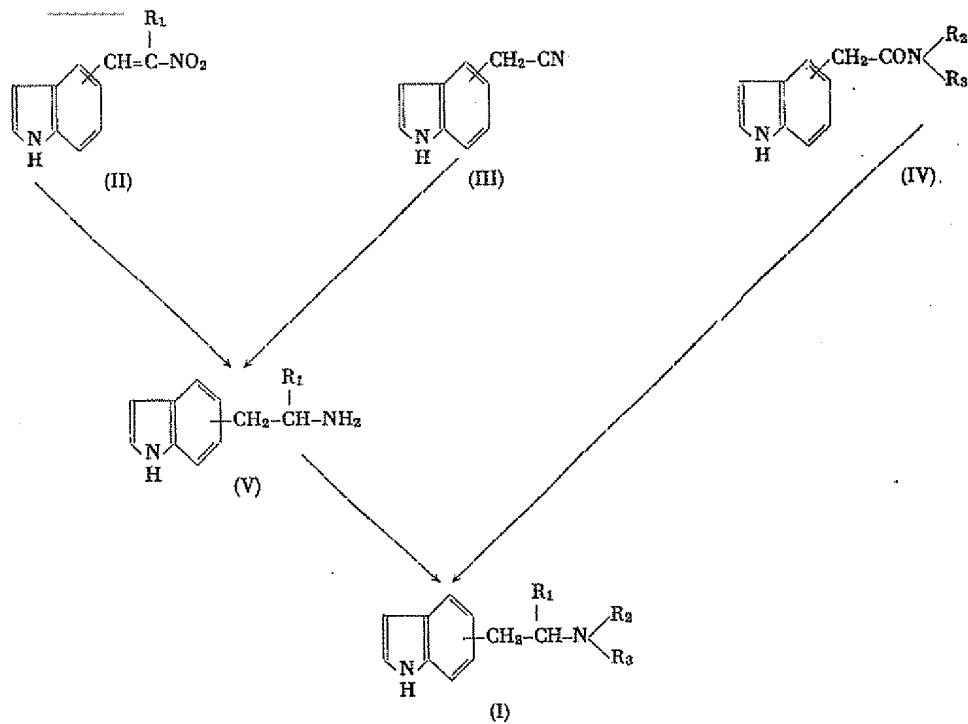
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 48 de 1963.)

(2 demandes déposées en Suisse aux noms de MM. Albert HOFMANN et Franz TROXLER : brevet le 23 novembre 1961, sous le n° 13.672/61; brevet additionnel le 13 avril 1962, sous le n° 4.601/62.)

L'invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques répondant à la formule générale I (voir ci-dessous) dans laquelle R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un reste alkyle inférieur, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un reste alkyle inférieur, ainsi que les sels que forment ces composés par addition avec des acides minéraux ou organiques. Dans la formule I, la chaîne latérale basique peut occuper la position 4, 5, 6 ou 7 du noyau indole.

L'invention a également pour objet un procédé

de préparation de ces nouveaux composés. Selon ce procédé on réduit un composé nitré répondant à la formule générale II, un nitrile répondant à la formule générale III ou un amide d'acide indolyl-acétique répondant à la formule générale IV, formules dans lesquelles R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations indiquées ci-dessus, en alkyle éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction répondant à la formule générale V, et on transforme le produit obtenu, si on le désire, en sel par réaction avec un acide minéral ou organique.



Le procédé est par exemple réalisé de la manière suivante : on dissout le composé II, III ou IV dans un éther aliphatique ou cyclique, anhydre, comme l'éther, le tétrahydrofurane ou le dioxane, et on le réduit avec des hydrures complexes des métaux alcalins, par exemple avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium, à la température ambiante ou à température légèrement élevée. On décompose le complexe formé et l'excès d'agent réducteur en ajoutant un alcool inférieur, comme le méthanol ou l'éthanol, et on isole et purifie les produits de réduction par les méthodes usuelles. Dans le cas du nitrile III, on peut également effectuer la réduction en solution méthanolique en secouant avec de l'hydrogène en présence de nickel de Raney, avantageusement en présence d'ammoniac.

Pour méthylérer le groupe amino primaire du composé V on le fait réagir avec le chloroformiate d'éthyle, dans un solvant inerte, comme l'éther, le benzène, le chloroforme etc., en présence d'un accepteur d'acide, comme l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou la triéthylamine, et on réduit l'uréthane obtenu par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'éther, le tétrahydrofurane ou le dioxane à température élevée.

Pour préparer un composé de formule générale I dans laquelle R<sub>2</sub> et/ou R<sub>3</sub> représentent des groupes alkyles autres que le groupe méthyle, on fait réagir le composé de formule générale V, qui peut éventuellement porter déjà un reste alkyle sur l'atome d'azote basique, avec un halogénure ou un anhydride d'acide carboxylique correspondant, et on réduit le carboxylamide formé : on obtient ainsi un dérivé alkylaminé correspondant. La réduction se fait de préférence avec des hydrures complexes des métaux alcalins, comme par exemple l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

Lorsque les corps de départ portent un substituant alkyle (R<sub>1</sub>) dans la chaîne latérale, le procédé conforme à l'invention conduit à des composés renfermant un atome de carbone asymétrique. La réduction donne donc une tryptamine racémique qui peut ensuite être séparée par des méthodes connues en ses antipodes optiques, par exemple par conversion en un sel au moyen d'un acide optiquement actif et séparation des sels diastéréoisomères formés par cristallisation fractionnée.

La préparation des corps de départ, également inconnus jusqu'à présent, peut se faire par exemple comme décrit ci-dessous :

Pour le composé nitré II on part d'un acide indole-4-, 5-, 6-, ou 7-carboxylique déjà connu que l'on transforme en aldéhyde correspondant et on fait réagir cet aldéhyde avec un nitro-alcan réponduant à la formule R<sub>1</sub>-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>. Pour transformer l'acide en aldéhyde on peut par exemple effectuer d'abord une réduction, de préférence au moyen de l'hydrure

double de lithium et d'aluminium dans l'éther, le tétrahydrofurane ou le dioxane, à la température ambiante ou à une température légèrement élevée, puis oxyder en aldéhyde le composé hydroxyméthylique formé, de préférence en le secouant avec un excès de permanganate de potassium dans l'acétone. On effectue la réaction avec le nitroalcan de préférence en chauffant en présence d'un agent de condensation, comme l'acétate de sodium ou la pipéridine.

Pour le nitrile III on peut partir, comme ci-dessus, d'un acide indole-carboxylique, réduire cet acide d'abord en composé hydroxyméthylique correspondant et parvenir au dérivé cyanométhylique, c'est-à-dire au nitrile III, en passant par le dérivé halogéno-méthylique. La réduction de l'acide indole-carboxylique se fait de préférence avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium comme décrit plus haut; puis on fait réagir le composé hydroxyméthylique avec le chlorure de thionyle, le tribromure de phosphore ou d'autres agents d'halogénéation et on fait réagir le dérivé halogéno-méthylique avec un cyanure alcalin en solution aqueuse ou aqueuse-alcoolique. L'isolement et la purification se font par les méthodes usuelles.

Pour l'amide d'acide indolyle-acétique IV on peut également partir du nitrile III que l'on saponifie en acide indolyl-acétique correspondant, par exemple par chauffage avec une solution d'hydroxyde alcalin; on transforme cet acide en son chlorure d'acide, de préférence en le secouant avec du pentachlorure de phosphore dans de l'éther, à la température ambiante ou en refroidissant, et on fait réagir ce chlorure d'acide avec un composé azoté de formule



Les composés de formule I n'ont encore jamais été décrits dans la littérature. Il s'agit de composés cristallisés et solides à la température ambiante qui, avec des acides minéraux et organiques, forment des sels stables et cristallisés dont certains ont une bonne solubilité dans l'eau. Avec le réactif de Keller (acide acétique glacial et acide sulfurique concentré contenant du chlorure de fer -III) et avec le réactif de van Urk (p-diméthylamino-benzaldéhyde et acide sulfurique dilué) ils donnent des réactions colorées caractéristiques.

Dans les essais sur animaux, les nouveaux composés ont montré d'intéressantes propriétés phar-maco-dynamiques que l'on peut mettre à profit dans la thérapeutique. On a observé des actions sympathicomimétiques, par exemple potentialisation des effets de l'adrénaline sur les organes isolés et action inotrope positive sur l'oreillette préparée isolée (cobaye), également mydriase et piloérection

(souris), hyperthermie (lapin) et stimulation centrale (souris, lapin, chat). Ces effets sont relativement prononcés : en effet ils se manifestent déjà, pour certains composés, après administration de 1 % de la dose mortelle. Sur l'animal narcotisé ils provoquent une contraction de la membrane nictitante ainsi qu'un renforcement de l'effet de la sérotonine sur la membrane nictitante (chat) et ils exercent une action broncholytique (chat, cobaye). Les composés libèrent des catécholamines, ce qui se traduit, sur l'animal narcotisé et spinalisé, par une phase initiale d'hypertension ; dans une seconde phase il peut se produire, sur l'animal narcotisé, un effet d'hypotension. Ils s'opposent aux effets dépresseurs et convulsivants de la réserpine ainsi qu'à la libération d'amines provoquée par ce corps, et ils inhibent la monoamine-oxydase. Ces propriétés sont le plus marqué dans le cas des composés qui portent la chaîne latérale basique en position 6.

On peut utiliser des représentants appropriés de la nouvelle série de corps, entre autres, pour le traitement de l'asthme et de maladies de la circulation, et également — en raison de leurs propriétés stimulantes centrales et antidépressives — pour le traitement de psychoses, névroses et surtout d'états dépressifs. On les administre de préférence sous forme de leurs sels hydrosolubles ayant une bonne tolérance thérapeutique. Mais les nouveaux composés constituent également d'intéressants produits intermédiaires pour la préparation de médicaments.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les points de fusion et les points d'ébullition y sont donnés corrigés.

*Exemple 1. — 6-(2'-amino-propyl)-indole.*

On agite pendant quatre heures et demie 2,4 g de 6-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 160 ml de tétrahydrofurane avec 5 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium à la température ambiante. On décompose le complexe et l'excès de l'agent réducteur en ajoutant du méthanol goutte à goutte. Après avoir ajouté une solution saturée de sulfate de sodium on filtre et on extrait le filtrat entre de l'acide tartrique et de l'éther. La phase aqueuse, rendue alcaline avec une lessive de soude caustique, est extraite avec du chloroforme et la solution chloroformique est concentrée. La base cristallise dans le chloroforme en prismes fondant à 137-139 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun tirant sur le violet.

*Réaction colorée de van Urk : rouge.*

Le 6-(2'-amino-propyl)-indole est transformé en son bimaléate, lequel, cristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther, forme des prismes fondant à 131-133 °C.

On obtient le 6-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole en opérant de la façon suivante :

On saponifie l'ester éthylique de l'acide indole-6-carboxylique en acide libre, lequel, cristallisé dans le méthanol, fond à 254-257 °C, on transforme cet acide libre en 6-hydroxyméthyl-indole au moyen de l'hydrure double de lithium et d'aluminium et on oxyde le composé obtenu en indole-6-aldehyde avec du permanganate de potassium dans l'acétone ; cet aldéhyde, cristallisé dans le chloroforme, forme des hexagones fondant à 127-129 °C. On chauffe l'aldéhyde à 105 °C pendant deux heures et demi avec du nitro-éthane et de l'acétate d'ammonium. Lorsqu'on dilue à l'eau, le composé nitro-vinylique précipite. Dans le chloroforme il forme de petits cristaux cunéiformes fondant à 148-150 °C.

Séparation du 6-(2'-aminopropyl)-indole racémique en ses antipodes optiques :

On dissout en chauffant, dans 1 100 ml d'éthanol, 14,26 g de 6-(2'-aminopropyl)-indole et 31,5 g d'acide dibenzoyl-D-tartrique monohydraté, et on laisse cristalliser au repos à la température ambiante. Le corps qui cristallise est le dibenzoyl-D-tartrate du 6-(2'-amino-propyl)-indole enrichi en la forme (—) : on recristallise ce sel encore deux fois dans 100 fois sa quantité d'éthanol. Le dibenzoyl-D-tartrate du (—)-6-(2'-amino-propyl)-indole cristallise en prismes fondant à 183-185 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -83,5^\circ$  (méthanol).

Après concentration de la liqueur mère du premier cristallisant, jusqu'à un volume d'environ 300 ml, un sel enrichi en la forme (+) cristallise. On dissout ce sel dans 100 fois sa quantité d'éthanol bouillant, puis on concentre à 1/5 de son volume et on laisse cristalliser au repos à la température ambiante. Le dibenzoyl-D-tartrate du (+)-6-(2'-aminopropyl)-indole ainsi obtenu cristallise en nacelles fondant à 182-184 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = 79,5^\circ \text{ (méthanol).}$$

On alcalinise avec un hydroxyde alcalin les solutions aqueuses des sels énantiomorphe, on extrait les bases avec du chloroforme, puis on les fait cristalliser dans le chloroforme : on obtient ainsi la forme (+) fondant à 166-168 °C et la forme (—) qui fond à 166-168 °C, du 6-(2'-aminopropyl)-indole. Leurs pouvoirs rotatoires spécifiques sont respectivement de + 33° et — 33° ( $c = 1$  dans le méthanol). On les transforme en leurs bimaléates.

*Bimaléate du (+)-6-(2'-aminopropyl)-indole :*

Cristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle, il fond à 133-135 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = + 20^\circ \text{ ( $c = 1$  dans l'eau).}$$

*Bimaléate du (—)-6-(2'-aminopropyl)-indole :*

Cristallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle, il fond à 135-137 °C.

$$[\alpha]_D^{25} = -20^\circ \text{ ( $c = 1$  dans l'eau).}$$

*Exemple 2. — 4-(2'-aminopropyl)-indole.*

On agite pendant cinq heures à la température

ambiante 1,8 g de 4-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 100 ml de tétrahydrofurane avec 3,38 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. Le traitement complémentaire se fait comme décrit à l'exemple précédent. Dans l'acétate d'éthyle on obtient des prismes fondant à 157-159 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge tirant sur le violet.

Le 4-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière habituelle à partir du 4-formyl-indole que l'on chauffe pendant six heures avec du nitro-éthane et de l'acétate d'ammonium. Par partage entre chloroforme et eau et évaporation de la solution chloroformique on obtient le composé nitro-vinylique brut que l'on soumet directement à la réaction ultérieure.

*Exemple 3.* — 4-(2'-amino-butyl)-indole.

On fait réagir 1,34 g de 4-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 80 ml de tétrahydrofurane avec 2,75 g d'hydrure de lithium et d'aluminium, sous agitation, pendant quatre heures et demie à la température ambiante, puis on achève l'opération comme décrit à l'exemple 1. Dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, on obtient le produit sous forme de rhomboèdres fondant à 104-106 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge tirant sur le violet.

Le 4-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de manière connue à partir du 4-formyl-indole que l'on chauffe pendant six heures à 110 °C avec du nitro-propane et de l'acétate d'ammonium. Par extraction entre chloroforme et eau et évaporation de la solution chloroformique on obtient le composé nitro-vinylique brut. On chromatographie ce composé sur 50 parties d'alumine avec du benzène et on le soumet ensuite directement au traitement ultérieur.

*Exemple 4.* — 4-(2'-amino-éthyl)-indole.

On hydrogène 2 g de 4-cyanométhyl-indole avec de l'hydrogène sous la pression normale en présence de 1 g de nickel de Raney, dans 50 ml de méthanol saturé d'ammoniac. Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée on élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à siccité. Dans l'éther, on obtient des aiguilles fondant à 94-96 °C.

Réaction colorée de Keller : rouge brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge vin.

Le 4-(2'-amino-éthyl)-indole est transformé en son bioxalate. Recristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther, ce sel fond à 207-208 °C.

Le corps de départ, c'est-à-dire, le 4-cyanométhyl-indole, est déjà décrit dans la littérature.

*Exemple 5.* — 4-(2'-N-monométhylamino-éthyl)-indole.

On chauffe à reflux pendant trois heures 2,7 g du monométhylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique

dans 150 ml de dioxane avec 3 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme décrit à l'exemple 1. Le 4-(2'-N-monométhylamino-éthyl)-indole brut est transformé directement en son bioxalate. Dans un mélange de méthanol et d'éther, ce sel cristallise en prismes fondant à 193-195 °C.

Réaction colorée de Keller : brun clair.

Réaction colorée de van Urk : rouge (sang de pigeon).

Le corps de départ, c'est-à-dire le monométhylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique, se prépare de la manière suivante : on met de l'acide indolyl-(4)-acétique en suspension dans de l'éther et on transforme cet acide en chlorure d'acide avec du pentachlorure de phosphore. En ajoutant goutte à goutte une solution éthérée de monométhylamine on transforme directement le chlorure d'acide en monoéthylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique. On isole ce corps du mélange réactionnel par extraction entre chloroforme et eau et concentration de la solution chloroformique. Recristallisé dans le chloroforme, il fond à 149-152 °C.

L'acide indolyl-(4)-acétique est déjà décrit dans la littérature.

*Exemple 6.* — 4-(2'-N,N-diméthylamino-éthyl)-indole.

On chauffe à reflux pendant deux heures 4 g de diméthylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique dans 180 ml de tétrahydrofurane avec 5 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium, et on achève l'opération comme décrit à l'exemple 1. Le 4-(2'-N,N-diméthylamino-éthyl)-indole brut est directement transformé en son méthane-sulfonate. Dans un mélange de méthanol et d'éther, on l'obtient sous forme de polyèdres fondant à 148-150 °C.

Réaction colorée de Keller : brun clair.

Réaction colorée de van Urk : rouge vin.

Pour préparer le diméthylamide de l'acide indolyl-(4)-acétique on opère comme décrit à l'exemple 5 : on transforme l'acide indolyl-(4)-acétique en son chlorure d'acide auquel on ajoute goutte à goutte une solution éthérée de diméthylamine. Dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, on obtient le diméthylamide sous forme de prismes irréguliers fondant à 139-142 °C.

*Exemple 7.* — 7-(2'-amino-propyl)-indole.

On agite à 50 °C pendant une heure 2,66 g de 7-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 175 ml de tétrahydrofurane avec 6 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. On décompose le complexe et l'excès d'agent réducteur en ajoutant du méthanol goutte à goutte. Après avoir ajouté une solution saturée de sulfate de sodium on filtre et on extrait le filtrat entre de l'acide tartrique et de l'éther. La phase aqueuse, rendue alcaline avec une lessive de soude caustique, est extraite avec du chloroforme, la solution chloroformique est séchée et elle est

évaporée. Le 7-(2'-amino-propyl)-indole obtenu est transformé directement en son bimaléate. Dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther, ce sel forme des prismes fondant à 171-173 °C.

Réaction colorée de Keller : violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 7-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière suivante :

On estérifie l'acide indol-7-carboxylique avec le diazométhane : l'ester éthylique formé cristallise, dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, en prismes fondant à 47-49 °C. A partir de l'ester on obtient le 7-hydroxyméthyl-indole par réduction avec l'hydrure de lithium et d'aluminium. Ce composé méthylolique, cristallisé dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole, forme de longues aiguilles fondant à 55-56 °C. On oxyde ce composé avec du permanganate de potassium dans l'acétone pour le convertir en 7-formyl-indole, lequel dans l'éther, forme des bâtonnets fondant à 87-89 °C. On chauffe le 7-formyl-indole avec de l'acétate d'ammonium dans du nitro-éthane pendant six heures à l'ébullition, on concentre la solution, on ajoute de l'eau et on sépare par filtration le 7-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole qui a précipité. Par cristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole on obtient des cristaux orange en forme de fer de lance fondant à 126-129 °C.

*Exemple 8. — 6-(2'-amino-éthyl)-indole.*

On agite à 50 °C pendant deux heures et demie, 1,82 g de 6-(2'-nitro-vinyl)-indole brut dans 100 ml de tétrahydrofurane avec 3,68 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme à l'exemple précédent. Le 6-(2'-amino-éthyl)-indole est transformé directement en son bimaléate. Cristallisé dans l'acétate d'éthyle, ce sel donne des prismes fondant à 159-161 °C.

Réaction colorée de Keller : lilas.

Réaction colorée de van Urk : rouge vin.

Le 6-(2'-nitro-vinyl)-indole s'obtient de la manière suivante : on estérifie l'acide indole-6-carboxylique avec le diazométhane pour obtenir l'ester méthyllique de cet acide, on réduit l'ester avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium pour obtenir le 6-hydroxyméthyl-indole, lequel, en cristallisant dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, forme des bâtonnets fondant à 62-63 °C, et on oxyde ce composé méthyllolique avec du permanganate de potassium dans l'acétone pour le convertir en 6-formyl-indole. Ce dernier, cristallisé dans le chloroforme, forme des hexagones fondant à 127-129 °C. On chauffe le 6-formyl-indole à 110 °C pendant trente minutes avec de l'acétate d'ammonium et du nitro-méthane. Par extraction entre acétate d'éthyle et eau et évaporation de la solution d'acétate d'éthyle on obtient le 6-(2'-nitro-vinyl)-indole brut. En le triturant avec de l'éther on l'obtient sous forme de cristaux orange fondant à 158-160 °C.

*Exemple 9. — 6-(2'-amino-butyl)-indole.*

On agite à 50 °C pendant deux heures et demie 1,1 g de 6-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 85 ml de tétrahydrofurane avec 2,4 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. On achève l'opération comme décrit dans les exemples précédents. Le 6-(2'-amino-butyl)-indole est transformé directement en son bimaléate. Dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther il cristallise en prismes fondant à 136-139 °C.

Réaction colorée de Keller : légèrement violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 6-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière suivante :

On chauffe le 6-formyl-indole à 130 °C pendant six heures avec de l'acétate d'ammonium et du 1-nitro-propane. Par extraction de partage entre acétate d'éthyle et eau on obtient le 6-(2'-éthyl-2'-nitro-vinyl)-indole brut que l'on chromatographie avec du benzène sur 50 parties d'alumine. Il fond à 130-132 °C.

*Exemple 10. — 5-(2'-amino-propyl)-indole.*

On agite à 50 °C pendant une heure 3,37 g de 5-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole dans 200 ml de tétrahydrofurane avec 3,16 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. On achève l'opération comme dans les exemples précédents. Par cristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole, on obtient le composé sous forme de prismes fondant à 81-83 °C.

Réaction colorée de Keller : légèrement violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

Le 5-(2'-amino-propyl)-indole est transformé directement en son bioxalate. Cristallisé dans un mélange de méthanol et d'éther, il forme des cristaux non caractéristiques fondant à 199-201 °C.

Le 5-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole se prépare de la manière suivante :

On estérifie l'acide indole-5-carboxylique avec le diazométhane. L'ester méthyllique de l'acide indole-5-carboxylique ainsi obtenu, qui, dans le chloroforme, forme des prismes fondant à 124-126 °C, est réduit, avec l'hydrure de lithium et d'aluminium, en 5-hydroxyméthyl-indole, composé qui cristallise, dans le benzène, en aiguilles fondant à 73-75 °C, et on oxyde ce composé méthyllolique avec le permanganate de potassium dans l'acétone pour le transformer en 5-formyl-indole. Cet aldéhyde cristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, donne des plaques en forme de nacelles fondant à 99-101 °C. On chauffe le 5-formyl-indole avec de l'acétate d'ammonium dans du nitro-éthane, pendant deux heures et demie à l'ébullition, on concentre la solution, on ajoute de l'eau et on sépare par filtration le 5-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole qui a précipité. Dans le chloroforme, ce composé forme des aiguilles jaunes fondant à 136-138 °C.

*Exemple 11.* — 4-(2'-méthylamino-propyl)-indole.  
On réduit le 4-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole, au moyen d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane, en 4-(2'-amino-propyl)-indole; cristallisé dans l'acétate d'éthyle, il forme des prismes fondant à 157-159 °C. On dissout 2,75 g de ce produit cristallisé dans 70 ml de chloroforme et on recouvre avec 30 cm<sup>3</sup> d'eau. En agitant vivement, on introduit, à 0 °C, 4,27 ml de chloroformate d'éthyle et on ajoute lentement goutte à goutte 42,7 ml d'une solution normale d'hydroxyde de sodium. Au bout de trente minutes on extrait entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait la couche chloroformique avec de l'eau. La solution chloroformique séchée est évaporée et elle abandonne alors, sous forme d'un résidu huileux, le 4-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole que l'on soumet directement à la réaction ultérieure.

On chauffe à l'ébullition pendant une heure 3,96 g de 4-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole dans 100 ml de tétrahydrofurane avec 3,07 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme décrit à l'exemple précédent. Cristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, le composé forme des prismes fondant à 106-107 °C.

Réaction colorée de Keller : brun clair tirant sur le violet.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

*Exemple 12.* — 6-(2'-méthylamino-propyl)-indole.  
Par réduction avec l'hydrure double de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane on transforme le 6-(2'-méthyl-2'-nitro-vinyl)-indole en 6-(2'-amino-propyl)-indole, lequel, cristallisé dans le chloroforme, forme des prismes fondant à 137-139 °C. On en dissout 2,75 g dans 60 ml de chloroforme et on recouvre la solution par 30 ml d'eau. En agitant vivement on introduit, à 0 °C, 4,27 ml de chloroformate d'éthyle et on ajoute lentement goutte à goutte 42,7 ml d'une solution normale de soude caustique. Au bout de trente minutes on extrait entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué, puis on extrait la couche chloroformique avec de l'eau. Lorsqu'on évapore la solution chloroformique séchée il reste le 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole sous forme d'une huile que l'on soumet directement à la réaction suivante.

On chauffe à l'ébullition pendant deux heures 3,9 g de 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole dans 90 ml de tétrahydrofurane avec 3 g d'hydrure double de lithium et d'aluminium. La suite de l'opération se fait comme décrit à l'exemple ci-dessus. Dans l'éther, on obtient des cristaux non caractéristiques fondant à 101-104 °C.

Réaction colorée de Keller : lilas.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

*Exemple 13.* — 6-(2'-diméthylamino-propyl)-indole.

On dissout 4 g de 6-(2'-amino-propyl)-indole dans 100 ml de chloroforme et on recouvre la solution avec 40 ml d'eau. Tout en agitant énergiquement on introduit, à 0 °C, 4,5 ml de chloroformate d'éthyle puis on ajoute goutte à goutte une solution de 1,84 g d'hydroxyde de sodium dans 50 ml d'eau. Au bout de trente minutes, on effectue d'abord un partage entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué puis on extrait la couche chloroformique à l'eau. En évaporant la solution chloroformique séchée, il reste le 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole sous la forme d'une huile qui peut être soumise directement au traitement ultérieur. Le 6-(2'-éthoxycarbonylamino-propyl)-indole brut est dissous dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et la solution est chauffée avec 4,36 g d'hydrure de lithium-aluminium pendant une heure et demie à l'ébullition au reflux. En ajoutant goutte à goutte du méthanol, on décompose le complexe et l'excès du réducteur. Après addition d'une solution saturée de sulfate de sodium, on filtre et on soumet le filtrat à un partage entre une solution d'acide tartrique et de l'éther. On rend la phase aqueuse alcaline au moyen d'une lessive de soude puis on extrait au chloroforme, on sèche la solution chloroformique et on évapore le chloroforme.

Le 6-(2'-méthylamino-propyl)-indole brut obtenu est à nouveau dissous dans 100 cm<sup>3</sup> de chloroforme et la solution est recouverte de 40 cm<sup>3</sup> d'eau. Tout en soumettant le mélange à une agitation vigoureuse, on ajoute à 0° 3,98 cm<sup>3</sup> de chloroformate d'éthyle puis goutte à goutte une solution de 1,59 g d'hydroxyde de sodium dans 40 cm<sup>3</sup> d'eau. Au bout de trente minutes, on effectue d'abord un partage entre du chloroforme et de l'acide chlorhydrique dilué puis on extrait la couche chloroformique à l'eau. En évaporant la solution chloroformique séchée, il reste le 6-[2'-(N-éthoxycarbonyl-N-méthyl)-amino-propyl]-indole sous la forme d'une huile qui peut être directement soumise au traitement ultérieur. On chauffe une solution de 4,98 g de 6-[2'-(N-éthoxycarbonyl-N-méthyl)-amino-propyl]-indole dans 120 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane avec 5,05 g d'hydrure de lithium-aluminium pendant une heure et demie à l'ébullition au reflux puis on poursuit l'opération comme il est décrit plus haut, ce qui donne le 6-(2'-diméthylamino-propyl)-indole sous la forme de fines aiguilles fondant à 124-125 °C après cristallisation dans un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle.

Réaction colorée de Keller : rouge vin.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

*Exemple 14.* — 6-(2'-éthylamino-propyl)-indole.

On mélange 2,3 g de 6-(2'-amino-propyl)-indole avec 4,6 cm<sup>3</sup> de pyridine et 9,2 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique. Il se forme une solution limpide avec

échauffement. Après un repos de deux heures et demie à la température ambiante, on évapore la solution et on partage le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. Le 6-(2'-acétylamino-propyl)-indole obtenu par évaporation de la solution séchée d'acétate d'éthyle est soumis directement au traitement ultérieur. On chauffe pendant une heure et demie à 80 °C une solution de 2,8 g de 6-(2'-acétylamino-propyl)-indole dans 80 cm<sup>3</sup> de dioxane avec 2,5 g d'hydrure de lithium-aluminium et on poursuit le traitement comme il a été décrit dans l'exemple précédent. On obtient des aiguilles fondant à 90-93 °C après cristallisation dans un mélange d'éther de pétrole et d'éther.

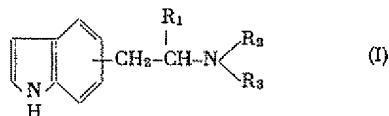
Réaction colorée de Keller : rouge tirant sur le brun.

Réaction colorée de van Urk : rouge.

#### RÉSUMÉ

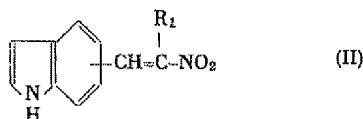
L'invention comprend notamment :

1<sup>o</sup> A titre de produits industriels nouveaux et dans la mesure où ils ne sont pas destinés à être utilisés comme remèdes, les composés hétérocycliques de formule générale I :

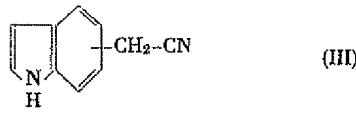


dans laquelle R<sub>1</sub> désigne l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, qui peuvent être identiques ou différents, désignent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, ainsi que les sels de ces composés.

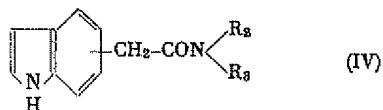
2<sup>o</sup> Un procédé de préparation des produits spécifiés sous 1<sup>o</sup>, selon lequel on réduit un composé nitré de formule II :



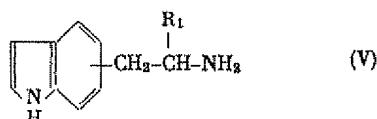
un nitrile de formule générale III :



ou encore un indolylacétamide de formule IV :



(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ayant les significations données sous 1<sup>o</sup>, puis on alkyle éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction formé, de formule V :



et le cas échéant on dédouble le produit final racémique obtenu en ses inverses optiques et/ou on le transforme en sel correspondant par réaction avec un acide minéral ou organique.

3<sup>o</sup> Des modes d'exécution du procédé spécifié sous 2<sup>o</sup>, présentant les particularités suivantes prises séparément ou selon les diverses combinaisons possibles :

a. La réduction est effectuée avec des hydrures complets des métaux alcalins;

b. On part d'un composé de formule II, III ou IV dans lequel R<sub>1</sub> désigne l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> désignent chacun l'hydrogène ou le groupe méthyle;

c. On part d'un composé nitré de formule II, dans lequel R<sub>1</sub> désigne l'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle;

d. On fait réagir éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction de formule V avec du chloroformiate d'éthyle et on réduit l'uréthane ainsi formé en dérivé méthylaminé correspondant;

e. On fait réagir éventuellement le groupe amino basique du produit de réduction de formule V avec un halogénure ou un anhydride d'acide carboxylique et on réduit l'amide carboxylique formé en dérivé alkylaminé correspondant.

Société dite : SANDOZ S. A.

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)